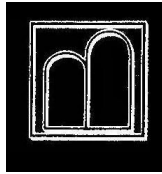


بسم الله الرحمن الرحيم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل  
دانشکده پزشکی

پایان نامه  
جهت دریافت درجه دکتری حرفه ای پزشکی

عنوان:  
**اندازه گیری فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم پاراکسوناز-۱  
در افراد مبتلا به سرطان مری در استان اردبیل**

استاد راهنما:  
**دکتر محمد مآذنی**

استاد مشاور:  
**دکتر عباس یزدانید**

نگارش:  
**رویا گلمرادی پيله رود**

زمستان ۹۰

شماره پایان نامه:

۰۳۹۹

## پروردگارا؛

می دانم که هستی و می دانم که تمامی لحظاتم با توست

ای حضور غایب، دستگیرم باش...

ای وام دار لحظه های روشن؛

آینده بر من پنهان است، اما آسوده خاطرم

چون تو را می بینم و تو همه چیز را...

تو نشانم ده راهی که بهترین است

می خواهم آن شوم که تو می خواهی ...

چشمان امیدم، همواره به درهای گشاده رحمت بوده، هست و خواهد بود...

تقدیم به:

دو باغبان زندگی ام، پدر و مادر مهربانم

تقدیم به آن دو که وجودشان برایم از هر مدرکی والاتر و بالاتر است

آنان که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان برایم همه مهر

آنان که راست قامتی ام در شکستگی قامتشان تجلی یافت

توانشان رفت تا به توانایی برسم، مویشان سپید گشت تا رو سپید بمانم

آنان که فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان سرمایه های

جاودانی زندگی من است

در برابر وجود گرامی شان زانوی ادب بر زمین می زنم و با دلی مملو از

عشق و خضوع دستان پر مهرشان را می بوسم.

تقدیم به:

دو پدر بزرگ و دو مادر بزرگ عزیزم

که ثمره های همچون گلشان اکنون شیرینی لحظات من هستند

با شد که پایدار بمانند.

تقدیم به:

برادر نازنینم، دکتر مهرداد

وجودی پاک، بی ریا، مهربان و دوست داشتنی

با هزاران آرزو برای موفقیت و خوشبختی اش.

تقدیم به :

دخترعمه های عزیزم، دکتر نگار صالح و دکتر نذافتحی ،  
 که در ترنم نگاه مهربانشان نقش خاطرات کودکیان موج می زند ،  
 شادی و لبخند میهمان گل وجودشان باشد.

تقدیم به :

دوست عزیزم ، سرکار خانم دکتر سیمین احدی عالی  
 همدل ، همراز و همراه روزهای سخت و سهل تحصیل  
 تقدیم به او به پاس قلب باصفایش.

و

تقدیم به همه کسانی که دوستشان دارم...

و انسان کارآموز رنج استادش است.

تقدیم به :

استاد بزرگوارم

جناب آقای دکتر محمد مآذنی

که همواره مرا از علم و کمال خویش بهره مند ساختند

هیچ واژه ای بیانگر لطف و محبت بی دریغ ایشان نخواهد بود

با سپاس فراوان از:

جناب آقای دکتر عباس یزدانبد

جناب آقای دکتر سیدسعید حسینی اصل

کارکنان محترم آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان امام خمینی (ره)

کارکنان محترم کلینیک ارس بیمارستان امام خمینی (ره) و همه کسانی که مرا در اجرای این هدف یاری رساندند.

و

تقدیم به همه بیمارانی که طب را بر بالینشان آموختم، باشد که التیام بخش

جزئی از آلامشان باشم.

## فهرست مطالب

### صفحه

### عنوان

#### فصل اول: طرح تحقیق

۱-۱	بیان مسئله	۲
۲-۱	تعریف واژه های کلیدی	۳
۴-۱	اهداف بررسی	۴
۱-۴-۱	هدف اصلی	۴
۲-۴-۱	اهداف فرعی	۴
۳-۴-۱	اهداف کاربردی	۵
۵-۱	فرضیات	۵

#### فصل دوم: بررسی متون

۱-۲	مبانی نظری	۸
۱-۱-۲	آناتومی	۸
۲-۱-۲	فیزیولوژی	۱۲
۳-۱-۲	پاتولوژی	۱۴
۴-۱-۲	اپیدمیولوژی	۱۷
۵-۱-۲	اتیولوژی	۱۸
۶-۱-۲	تظاهرات بالینی	۱۸
۷-۱-۲	تشخیص	۱۹
۸-۱-۲	مرحله بندی	۲۱

- ۹-۱-۲ درمان ..... ۲۲
- ۱۰-۱-۲ پیش‌آگهی ..... ۲۸
- ۱۱-۱-۲ استرس اکسیداتیو و ROS, RNS ..... ۳۰
- ۱۲-۱-۲ ROS, RNS محصولاتی با خصوصیات متناقض ..... ۳۱
- ۱۳-۱-۲ ROS, RNS و سرطان ..... ۳۲
- ۱۴-۱-۲ آنزیم پاراکسوناز ..... ۳۳
- ۱۵-۱-۲ انواع آنزیم پاراکسوناز ..... ۳۴
- ۱۶-۱-۲ آنزیم پاراکسوناز-۱ ..... ۳۵
- ۱۷-۱-۲ فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱: کاربردهای صنعتی بالقوه و عوامل مؤثر بر آن ..... ۳۶
- ۱۸-۱-۲ پلی مورفیسم PON-1 ..... ۳۸
- ۱۹-۱-۲ آنزیم پاراکسوناز-۱ و رابطه نزدیک آن با HDL ..... ۳۹
- ۲۰-۱-۲ فعالیت آنتی اکسیدانی PON همراه با غیرفعال شدن آن است ..... ۴۱
- ۲۱-۱-۲ ضرورت سنجش فاز لیپیدی (LDL و HDL و کلسترول تام) ..... ۴۲
- ۲۲-۱-۲ رابطه ROS با PON-1 و اکسیداسیون لیپید ..... ۴۲
- ۲۳-۱-۲ رابطه PON-1 با سرطان ..... ۴۳
- ۲-۲ مروری بر مطالعات انجام شده ..... ۴۵

### فصل سوم: مواد و روش‌ها

- ۱-۳ نوع مطالعه ..... ۵۰
- ۲-۳ جامعه آماری، روش نمونه‌گیری و حجم نمونه ..... ۵۰
- ۴-۳ روش کار ..... ۵۱



۳-۴-۱ اندازه گیری میزان فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱ ..... ۵۱

۳-۴-۲ اندازه گیری میزان فعالیت آنزیم آریل استرازی ..... ۵۳

۳-۴-۳ روش اندازه گیری سطح سرمی مالون دی آلدئید ..... ۵۳

۳-۵ روش آنالیز و تحلیل داده‌ها ..... ۵۴

۳-۶ ملاحظات اخلاقی ..... ۵۴

### فصل چهارم: نتایج

۴-۱-۱ نتایج ..... ۵۶

### فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵-۱ بحث ..... ۶۶

۵-۲ محدودیت های طرح ..... ۶۹

۵-۳ نتیجه گیری ..... ۶۹

۵-۴ پیشنهادات ..... ۷۰

منابع ..... ۷۱

چکیده انگلیسی ..... ۷۸

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۲ مرحله‌بندی سرطان مری.....	۲۱
جدول ۱-۳- میانگین و انحراف معیار متغیرهای سن و جنس در دو گروه بیمار و شاهد.....	۵۰
جدول ۱-۴- میانگین، انحراف معیار و اختلاف متغیرهای فعالیت آنزیم های پاراکسوناز و آریل استراز و مقدار MDA در دو گروه شاهد و بیمار.....	۵۸
جدول ۲-۴- میانگین، انحراف معیار و اختلاف متغیرهای پروفایل لیپیدی گروه شاهد و بیمار.....	۵۹
جدول ۳-۴- میانگین، انحراف معیار و اختلاف متغیرهای فعالیت پاراکسونازی استاندارد (PON/HDL) و فعالیت آریل استرازی استاندارد (ARE/HDL) در دو گروه بیمار و شاهد.....	۶۰
جدول ۴-۴- ارتباط بین متغیرهای آنزیم پاراکسوناز -۱ و آریل استراز و مالون دی آلدئید و سن در بیماران با سرطان مری.....	۶۱
جدول ۵-۴- ارتباط بین متغیرهای پاراکسوناز، آریل استراز، مالون دی آلدئید، سن با متغیرهای پروفایل لیپیدی در بیماران با سرطان مری.....	۶۲
جدول ۶-۴- ارتباط بین متغیرهای آنزیم پاراکسوناز و آریل استراز و مالون دی آلدئید و سن در گروه کنترل.....	۶۳
جدول ۷-۴- ارتباط بین متغیرهای پاراکسوناز، آریل استراز، مالون دی آلدئید، سن با متغیرهای پروفایل لیپیدی در گروه کنترل.....	۶۴

## اختصارات

**Apo A-I:** Apolipoprotein A-I

**Apo J:** Apolipoprotein J

**ARE:** Arylesterase

**Arg:** Arginine

**DNA:** Deoxyribonucleic Acid

**Gln:** Glutamine

**HDL:** High Density Lipoprotein

**HPBP:** Human Phosphat Banding Protein

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**Leu:** Leucine

**MDA:** Malondialdehyde

**Met:** Methionine

**OFR:** Oxygen Free Radicals

**OX-LDL:** Oxide Low Density Lipoprotein

**PON:** Paraaxonase

**RNS:** Reactive Nitrogen Species

**ROS:** Reactive Oxygen Species

**RS:** Reactive Species

**SCC:** Squamous Cell Carcinoma

## اندازه گیری فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم پاراکسوناز-۱ در افراد مبتلا به سرطان مری در استان اردبیل

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان مری دومین علت مرگ ناشی از سرطان در استان اردبیل است. هدف از این مطالعه ارزیابی وضعیت آنتی اکسیدان و اکسیداتیو بیماران مبتلا به سرطان مری با اندازه گیری فعالیت های پاراکسوناز-۱ (PON-1)، آریل استراز و مقادیر مالون دی آلدیید (MDA) است.

**روش کار:** در یک مطالعه مورد-شاهدی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان مری مراجعه کننده به کلینیک ارس اردبیل از سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۰ و ۱۰۰ فرد سالم هماهنگ از نظر سن و جنس مقایسه شدند. فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم پاراکسوناز-۱، مقدار MDA و پروفایل لیپیدی در سرم آنها به روش اسپکتروفتومتری تعیین شدند.

**یافته ها:** میانگین فعالیت آریل استرازی آنزیم در بیماران ( $169/58 \pm 68/22$  U/L) در مقایسه با گروه کنترل ( $197/32 \pm 64/63$  U/L) کمتر می باشد ( $p=0/001$ ). فعالیت پاراکسونازی (با نمک و بی نمک) آنزیم پاراکسوناز-۱ در گروه بیمار کاهش داشته اما این تفاوت معنادار نبوده است. میزان مالون دی آلدیید افزایش معنی داری در گروه بیمار ( $1/09 \pm 0/5$  nmol/ml) نسبت به افراد سالم (nmol/ml)  $0/72 \pm 0/41$  نشان می دهند ( $p<0/001$ ). طبق این مطالعه بین فعالیت پاراکسونازی با نمک و بی نمک (به ترتیب  $r=-0/236$ ،  $p<0/05$  و  $r=-0/284$ ،  $p<0/05$ ) و آریل استرازی ( $r=-0/206$ ،  $p<0/05$ ) آنزیم با میزان MDA در گروه بیمار رابطه معکوس معناداری وجود دارد. همچنین در گروه بیمار رابطه مستقیم معنی داری بین فعالیت پاراکسونازی (با نمک و بی نمک) و آریل استرازی آنزیم وجود دارد (به ترتیب  $r=0/244$ ،  $p<0/05$  و  $r=0/335$ ،  $p=0/001$ ). میزان تری گلیسرید در سرم بیماران کاهش داشته ( $p<0/001$ ) اما مقدار HDL-c، کلسترول و LDL-c تفاوتی در دو گروه نشان نمی دهند.

**نتیجه گیری:** از مطالعه حاضر چنین استنتاج می شود که در بیماران مبتلا به سرطان مری، استرس اکسیداتیو از طریق کاهش فعالیت آریل استرازی آنزیم پاراکسوناز تشدید می شود.

**کلمات کلیدی:** پاراکسوناز- آریل استراز - مالون دی آلدیید- سرطان معده

# فصل اول

## طرح تحقیق

## ۱-۱ بیان مسئله

سرطان مری سومین سرطان شایع دستگاه گوارش و هشتمین سرطان شایع در سطح جهان می‌باشد و ششمین علت منجر به مرگ ناشی از سرطان است (۱). بیشترین میزان در کشورهای در حال توسعه مثل چین، ایران، زامبیا و بخش‌هایی از آمریکای لاتین رخ می‌دهد. سرطان مری در میان افراد جوان‌تر از ۴۰ سال نادر است اما میزان بروز آن با گذشت هر دهه افزایش می‌یابد (۲). سرطان مری دومین سرطان شایع در استان اردبیل در هر دو جنس می‌باشد و سرطان‌های دستگاه گوارشی فوقانی عامل ۴۳٪ مرگ‌های ناشی از سرطان در استان اردبیل می‌باشد (۳).

فرایند سرطان یک فرایند چند مرحله‌ای است که در آن عوامل محیطی و ژنتیکی در واکنش متقابل با هم هستند (۴). استرس اکسیداتیو یک عامل اجتناب‌ناپذیر برای ارگان‌های هوایی و یک فاکتور اتیولوژیکی مشهور در سرطان می‌باشد که به شکل گونه‌های فعال شده اکسیژن (ROS)<sup>۱</sup> مازاد می‌تواند واسطه مهمی در تخریب ساختمانهای سلولی مثل پروتئین‌ها، غشاهای لیپیدها و DNA باشد (۵ و ۶). استرس اکسیداتیو افزایش یافته و رادیکالهای آزاد اکسیژن باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های مختلف می‌شود (۷) و سطح پایین آنتی‌اکسیدانها که فعالیت رادیکالهای آزاد را افزایش می‌دهد، به طور واضحی با افزایش خطر ابتلا به سرطان همراه است (۸). متابولیت‌های اکسیژن فعال شده نقش مهمی را در پاتوژنز التهاب موکوزی معده و روده و سرطان معده و مری بازی می‌کند (۹). آنزیم پاراکسوناز-۱ (PON-1) یکی از پاراکسونازهای مهم مستقر بر روی لیپوپروتئین با دانسیته

---

<sup>1</sup> - Reactive Oxygen Species